

Nintedanib กับการใช้ในโรคปอดเป็นพังผืดไม่ทราบสาเหตุ

นัฐนันท์ กิ่งสุวรรณกุล, ภ.บ., บธ.ม. (การบริหารธุรกิจ)*

บทคัดย่อ

Nintedanib สามารถยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ทั้ง receptor tyrosine kinases และ non-receptor tyrosine kinases โดยเป็นตัวยับยั้งแบบแข่งขัน มีประสิทธิภาพในการลดการทำงานของปอดในผู้ป่วยที่มีพังผืดที่ปอดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) การศึกษาเกี่ยวกับยา nintedanib มี 3 การศึกษาที่สำคัญ ได้แก่ TOMORROW trial, INPULSIS trials I และ II จากการศึกษาพบว่า ขนาดยา nintedanib ที่แนะนำในการรักษา คือ 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ซึ่งช่วยลดค่า forced vital capacity (FVC) ในผู้ป่วยโรค IPF อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ท้องเสีย การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางตับรุนแรง นอกจากนี้ไม่แนะนำให้ใช้ยา nintedanib ในเด็ก สตรีมีครรภ์ และมารดาที่ให้นมบุตร

บทนำ

โรคปอดเป็นพังผืดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) เป็นโรคที่มีพยาธิสภาพบริเวณช่องว่างระหว่างเนื้อปอด ซึ่งเป็นบริเวณที่อยู่ระหว่างเนื้อเยื่อบุผิวของถุงลมและเนื้อเยื่อบุผิวของหลอดเลือดในปอด โดยมีการสร้างและแทรกตัวของพังผืดในบริเวณนี้ ทำให้บริเวณเนื้อเยื่อบุผิวของถุงลมมีความผิดปกติของการแลกเปลี่ยนแก๊สของถุงลม (diffusion defect) และการขยายตัวของปอด (restrictive defect) เมื่อการแลกเปลี่ยนแก๊สในเลือดผิดปกติจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยแบบเรื้อรังที่เป็นมากขึ้นเรื่อยๆ (chronic progressive dyspnea) มีอาการหายใจหอบเหนื่อย ไอแห้ง อ่อนเพลีย ปอดบวมแบบไม่ทราบสาเหตุ ปวดกล้ามเนื้อและข้อต่อ น้ำหนักลดแบบไม่ทราบสาเหตุและสมรรถภาพของปอดลดลงกว่าปกติ โรค IPF มีอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูงเนื่องจากอาการไม่เด่นชัดทำให้อนินิจฉัยได้ค่อนข้างยาก และมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยประมาณ 2.5-3.5 ปี¹⁻³

โรค IPF เป็นโรคปอดชนิดก้าวหน้าร้ายแรงที่ยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรคที่ชัดเจนมีโอกาสเสียชีวิตค่อนข้างสูง เนื่องจากการสูญเสียการทำงานของปอดอย่างรุนแรงด้วยอาการหายใจลำบากและไอ นอกจากนี้มีการศึกษารายงานความเสี่ยงบางอย่างที่อาจจะสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นที่เกี่ยวกับการพัฒนาของโรคคาดว่าจะเกิดจากการบาดเจ็บของปอดซ้ำๆ ได้แก่ เพศชายอายุที่มาก (ประมาณ 50 – 75 ปี)³ ควันบุหรี่ ฝุ่นอุตสาหกรรม โรคกรดไหลย้อน (Gastro-Esophageal Reflux Disease; GERD) ความผิดปกติทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) และการติดเชื้อไวรัส เป็นต้น ปัจจัยเหล่านี้นำไปสู่การทำลายเซลล์ถุงเยื่อบุผิว รบกวนวิถีการส่งสัญญาณของตัวรับ tyrosine kinase หลายๆ ตัว ทำให้เกิดความผิดปกติ สันนิษฐานว่าเกิดจากการเปิดใช้งานของตัวรับพร้อมๆ กัน ทำให้เกิดการส่งสัญญาณที่ผิดปกติ นอกจากนี้ยังมีการเสื่อมสภาพของกระบวนการซ่อมแซมที่ตามมา ส่งผลให้เกิดการแพร่กระจาย การย้ายถิ่นฐาน

*งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ของไฟโบรบลาสต์และความแตกต่างของไฟโบรบลาสต์ไปสู่มะเร็งไฟโบรบลาสต์การสะสมเมทริกซ์นอกเซลล์ที่ผิดปกติและการสะสมคอลลาเจนมากเกินไปในช่องว่างระหว่างปอด นำไปสู่การเกิดพังผืดที่ลุกลามและทำให้ปอดแข็งเกร็ง^{2,4} ยังพบว่าปัจจัยการเจริญเติบโตของหลอดเลือด (vascular endothelial growth factor receptor; VEGF), ปัจจัยการเจริญเติบโตของไฟโบรบลาสต์ (fibroblast growth factor; FGF) และปัจจัยการเจริญเติบโตที่ได้มาจากเกล็ดเลือด (platelet-derived growth factor; PDGF) เหล่านี้เป็นสื่อกลางในกระบวนการต่าง ๆ ทั้งกระบวนการสร้างเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (fibrogenesis) และกระบวนการสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) นั้นล้วนมีส่วนเกี่ยวข้องในการเกิดโรค IPF อาการแทรกซ้อนสำคัญก่อนข้างรุนแรงของโรค IPF ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) ภาวะหัวใจด้านขวาล้มเหลวแบบมีการคั่งของอากาศนานๆ (right-sided heart failure: cor pulmonale) ภาวะหายใจล้มเหลว (respiratory failure) และมะเร็งปอด (lung cancer)^{1,3}

ผู้ป่วยที่เป็นโรค IPF อาจได้รับการรักษาด้วยออกซิเจนและ/หรือการฟื้นฟูสมรรถภาพในปอด ส่วนยาที่นำมาใช้ในโรค IPF ในสมัยก่อนคือ ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ เช่น prednisone หรือ ยากลุ่มกดภูมิคุ้มกัน เช่น azathioprine และ cyclophosphamide โดยใช้ชนิดเดียว หรือใช้ร่วมกัน 2 ชนิด ระหว่าง prednisone และ azathioprine หรือ ใช้ร่วมกัน 3 ชนิด ระหว่าง prednisone, azathioprine และ N-acetylcysteine แต่จากการศึกษา PANTHER-IPF ที่มีการใช้ยา 3 ตัวร่วมกันระหว่าง prednisone, azathioprine และ N-acetylcysteine พบว่าเพิ่มอัตราการเสียชีวิต (mortality) และอัตราการรักษาในโรงพยาบาล (hospitalization) เมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo)³ อาจกล่าวได้ว่าการรักษาโดยใช้ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์และยา

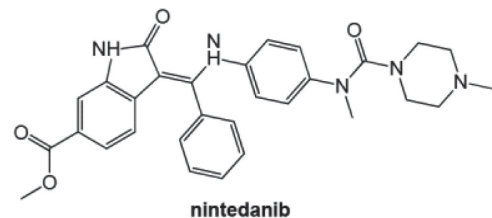
กลุ่มกดภูมิคุ้มกันเป็นเพียงการชะลอโรค แต่ไม่ใช่ยาที่ใช้ในการรักษา จนกระทั่งเดือนตุลาคม ค.ศ. 2014 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ได้ทำการอนุมัติยาตัวแรกที่ใช้ในการรักษาโรค IPF ซึ่งก็คือ nintedanib โดยผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกา มีชื่อทางการค้า คือ OFEV²

ข้อมูลทั่วไป

ชื่อสามัญ Nintedanib

ชื่อการค้า OFEV[®] และ VARGATEF[®]

สูตรโมเลกุล⁵ $C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S (C_{33}H_{39}N_5O_7S)$ และโครงสร้างทางเคมีแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ nintedanib

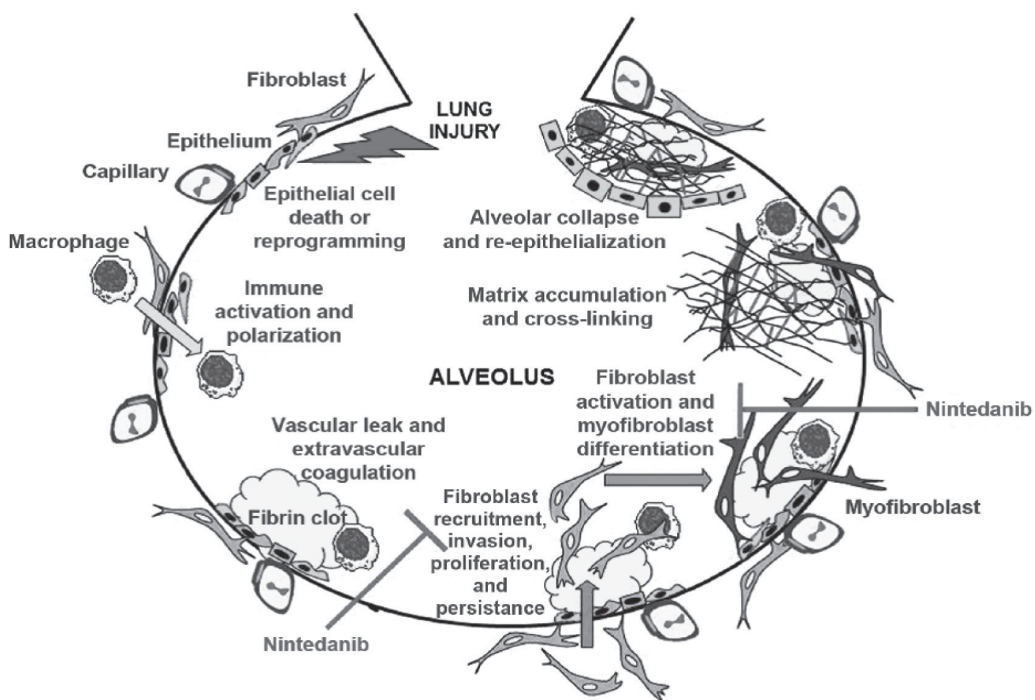
กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)^{1-2,4-6}

Nintedanib เป็นอนุพันธ์ของ indolinone ขนาดเล็กที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase บนตัวรับ (receptor) หลายชนิด ทั้งตัวรับชนิด receptor tyrosine kinases (RTKs) ซึ่งได้แก่ platelet-derived growth factor receptor (PDGFR ทั้ง alpha และ beta), บน fibroblast growth factor receptor (FGFR-1) และบน vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR -1, -2, -3) อีกทั้งสามารถยับยั้งตัวรับชนิด non-receptor tyrosine kinases (nRTKs) ซึ่งได้แก่ Lck, Lyn, และ Src จากคุณสมบัติที่ nintedanib มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับได้หลายชนิด ส่งผลให้ nintedanib สามารถยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenic)

ยับยั้งระยะการเพิ่มจำนวนของไฟโบรบลาสต์ (fibroblast proliferation), ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อประสานที่ทำหน้าที่คล้ายเซลล์ไมโอไฟโบรบลาสต์ (myofibroblast transformation) และสามารถลดการสะสมของคอลลาเจนและเซลล์ที่มีการอักเสบได้ กระบวนการเหล่านี้ทำให้ยา nintedanib นำมาใช้ในการรักษาโรค IPF

พบว่ากลไกการส่งทอดสัญญาณภายในเซลล์ที่สำคัญประการหนึ่งคือการเติมหรือสลายหมู่ฟอสเฟตออกจากโมเลกุลของโปรตีนต่างๆที่เกี่ยวข้อง (phosphorylation/dephosphorylation) มีผลกระตุ้นการทำงานหรือลดการทำงานของโปรตีนชนิดนั้นๆ ซึ่งเอนไซม์ที่เติมหมู่ฟอสเฟต คือ protein kinases การสร้างพังผืดที่ผิดปกติเกี่ยวข้องกับ protein kinases เหล่านี้ ยา nintedanib มีคุณสมบัติเป็น tyrosine kinase inhi-

bitors จึงนำมาใช้ในการรักษาโรค IPF² ยาไปออกฤทธิ์ยับยั้งบนตัวรับจำพวก VEGFR, PDGFR และ FGFR ในปอด ยาจะขัดขวางกระบวนการเชื่อมต่อและยับยั้งการส่งสัญญาณของกลุ่มโปรตีนเหล่านี้ ทำให้ลดกระบวนการขยายตัว การย้าย และการแทนที่ของเซลล์เนื้อเยื่อปอดโดยการปิดกั้นการเชื่อมโยงกับสารตั้งต้นและการส่งสัญญาณลดหลั่น (downstream signaling cascades) ครอบคลุมกระบวนการที่ใช้งานในการสร้างพังผืด เช่นการแพร่กระจายไฟโบรบลาสต์การเพิ่มจำนวนของไฟโบรบลาสต์ (fibroblast proliferation) ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อประสานที่ทำหน้าที่คล้ายเซลล์ไมโอไฟโบรบลาสต์ (myofibroblast transformation) และยับยั้งการเปลี่ยนแปลงสารคัดหลั่งของสารเคลือบเซลล์ที่ผิดปกติ (extracellular matrix) กล่าวโดยสรุปเกี่ยวกับกลไกของของยาจะอธิบายได้ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action) ของ nintedanib⁴

ขอบเขตการออกฤทธิ์ (spectrum of action)^{4,7}

โปรตีนที่ทำหน้าที่ส่งทอดสัญญาณเข้าสู่เซลล์ คือ tyrosine kinase พบว่า tyrosine kinase แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ receptor tyrosine kinases (RTKs) และ Non-receptor tyrosine kinases (nRTKs) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง receptor tyrosine kinases (RTKs) ที่เป็นบทบาทสำคัญ

nintedanib เป็น tyrosine kinase inhibitor โดยสามารถยับยั้ง tyrosine kinase ได้ทั้ง 2 ชนิด ผ่านทาง FGFR, PDGFR, VEGFR, Flt-3, Lck, Lyn และ Src ยา nintedanib จะออกฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน (IC50) ในช่วงระหว่าง 13-610 nM และ 16-195 nM ของ RTKs และ nRTKs

ข้อมูลสนับสนุนในหลอดทดลอง พบว่า nintedanib สามารถยับยั้งการขยายตัว การแพร่กระจายและการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (fibroblasts) ซึ่งหากเนื้อเยื่อเกี่ยวพันทำหน้าที่ผิดปกติ อาจส่งผลต่อการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อที่ผิดปกติได้ ส่วนการศึกษาในหนูที่ทำให้เกิดพังผืดในปอดโดยใช้การกระตุ้นจากยา bleomycin และซิลิกาพบว่ายา nintedanib สามารถนำมาใช้ในการรักษาโดยสามารถลดความรุนแรง และการอักเสบของการเกิดพังผืดของปอด (lung fibrosis) เนื่องจากยา nintedanib ออกฤทธิ์ต้านการสร้างพังผืด (anti-fibrotic agent) และต้านการอักเสบ (anti-inflammatory agent) โดยลดจำนวนเม็ดเลือดขาวทั้งชนิดลิมโฟไซต์และนิวโทรฟิลในน้ำล้างหลอดลม (bronchoalveolar lavage; BAL) ส่งผลให้ระดับไซโตไคน์ในเนื้อเยื่อปอดลดลง ลดการอักเสบของปอด ลดการเกิดเป็นก้อนของปอด และลดการเกิดพังผืดในปอด

Nintedanib ออกฤทธิ์ยับยั้งแบบแข่งขัน (competitive inhibitor) บนตัวรับ RTK กล่าวคือ nintedanib จะสร้างพันธะกับกับตัว RTKs แทนที่ซับสเตรต

ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการกระตุ้นการทำงานของตัวรับ RTKs ทำให้ตัวรับเช่น FGFR, PDGFR, และ VEGFR ไม่สามารถส่งสัญญาณได้ซึ่งเชื่อว่าตัวรับเหล่านี้มีบทบาทสำคัญในการเกิดพังผืดในปอดเมื่อไม่สามารถส่งสัญญาณได้ การเกิดพังผืดในปอดจึงลดลง ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของพยาธิวิทยาของโรค IPF

นอกจากนี้ nintedanib ยังสามารถยับยั้งในส่วน of nRTKs เช่น Lck, Lyn และ Src ที่เป็นเอนไซม์ไฮโดรฟอสฟอรีเลต ช่วยควบคุมกิจกรรมของเซลล์ พบว่า nRTKs เป็นส่วนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานหลักในการส่งผ่านสัญญาณในการเปิดใช้งาน T-cell และ B-cell และเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดและยังเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ไคเนส JAK และ SRC ที่เป็นเป้าหมายการทำงานของ nRTKs ทั้งหมด

ด้วยเหตุผลที่กล่าวในข้างต้น จะพบว่า nintedanib ออกฤทธิ์ยับยั้งได้ทั้ง RTKs และ nRTKs ซึ่งเป็นตัวรับที่สำคัญมีส่วนร่วมในกลไกที่เกิดพังผืดที่ปอดทำให้ยา nintedanib มาใช้ในยาที่ใช้รักษาโรค IPF

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม (absorption)

ยา nintedanib เป็นสารตั้งต้นของ P-glycoprotein (P-gp) transporter ที่อยู่บริเวณช่องในทางเดินอาหาร (gut's lumen) เป็นผลให้ยา nintedanib ถูกดูดซึมได้น้อยเมื่อให้ยาโดยการรับประทาน มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) อยู่ที่ประมาณร้อยละ 5 จากการให้ยา nintedanib ขนาด 100 มิลลิกรัม ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดอยู่ที่ประมาณ 2 - 4 ชั่วโมงหลังการให้ยาแบบรับประทานและเวลาที่ระดับยาที่ขึ้นสูงสุดครั้งที่ 2 จะประมาณ 5-6 ชั่วโมง พบว่าอาหารมีผลต่อระดับยาในเลือด (AUC_{0-∞}) และค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด (C_{max}) โดยอาหารสามารถเพิ่ม

ระดับยาขึ้นร้อยละ 20 ดังนั้นจึงแนะนำการรับประทานยาพร้อมหรือหลังมื้ออาหาร และขนาดยาจะมีผลต่อค่า C_{max} โดยจะเพิ่มขึ้นตามสัดส่วนขนาดยาที่แนะนำอยู่ในช่วง 150 – 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ยา nintedanib จะถึงสภาวะคงที่ (steady-state) ภายในเวลา 1 สัปดาห์ พบว่าระดับยาที่สภาวะคงที่มีค่ามากกว่าขนาดยาเริ่มต้นประมาณ 1.4 เท่า

การกระจายตัว (distribution)

ยา nintedanib มีค่าปริมาตรการกระจายตัวเฉลี่ยที่สภาวะคงที่มีค่าประมาณ 1,050 ลิตร กล่าวคือ ยา nintedanib สามารถกระจายไปยังเนื้อเยื่อได้กว้าง แต่ไม่ครอบคลุมระบบประสาทส่วนกลาง และยา nintedanib มีความสามารถในการจับกับโปรตีนพลาสมาได้ดี สามารถจับกับอัลบูมินได้ถึงร้อยละ 97.8 ทำให้กระจายตัวได้ช้า ใช้เวลานานกว่าจะถึงสมดุลของการออกฤทธิ์

การเปลี่ยนแปลงยา (metabolism / biotransformation)

ยา nintedanib เป็น prodrug จะถูกเปลี่ยนแปลงด้วย Phase I reaction โดยเอนไซม์เอสเทอร์เอส ผ่านกระบวนการไฮโดรไลซิสที่ตับ ได้สารออกฤทธิ์คือ BIBF1202 จากนั้นจะถูกเปลี่ยนแปลงด้วย Phase II reaction ผ่านกระบวนการกลูคูโรนิเดชันโดยเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) ได้เป็นสาร BIBF1202 glucuronide เพื่อขับออกทางอุจจาระและน้ำดี

การขจัดยา (excretion)

ยา nintedanib ที่ได้รับจะขับออกมาในอุจจาระประมาณร้อยละ 93.4 และน้อยกว่าร้อยละ 1 จะถูกขจัดออกมากับปัสสาวะ

ยา nintedanib มีค่าครึ่งชีวิต (half-life: $T_{1/2}$) 10 - 15 ชั่วโมงแต่ยาจับกับอัลบูมินได้สูง การกำจัดยาจึงใช้เวลานาน

ขนาดใช้ยาและวิธีการใช้ยา nintedanib^{5,7,13-15}

ยา nintedanib มีขนาด 100 และ 150 มิลลิกรัม ขนาดยาที่แนะนำในการรักษา คือ 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ห่างกันประมาณ 12 ชั่วโมง แนะนำให้หลังหรือพร้อมมื้ออาหารปริมาณยาสูงสุดที่แนะนำต่อวันคือ 300 มิลลิกรัมต่อวัน หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา nintedanib อาจพิจารณาลดขนาดยาลงเป็น 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งหรือ พิจารณาให้หยุดยา

ขนาดใช้ยา nintedanib สำหรับเด็ก

ไม่มีการศึกษาขนาดใช้ยา nintedanib ในประชากรเด็ก เนื่องจากโรค IPF ไม่พบในประชากรที่เป็นเด็ก

ขนาดใช้ยา nintedanib สำหรับผู้ที่มีภาวะตับบกพร่อง (hepatic impairment)

ตับเป็นอวัยวะที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงยา เนื่องจากยา nintedanib ถูกขับออกทางน้ำดีและอุจจาระ (biliary/fecal excretion) มากกว่าร้อยละ 90 ดังนั้นความผิดปกติของการทำงานของตับจึงส่งผลต่อความเข้มข้นของยา nintedanib ในพลาสมาให้เพิ่มขึ้นได้ จึงมีคำแนะนำก่อนเริ่มใช้ยา nintedanib ให้ทำการตรวจการทำงานของตับ (liver function tests) ก่อน เนื่องจากมีการศึกษาสนับสนุนในผู้ที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe hepatic impairment และเป็นโรคตับแข็งที่มี Child Pugh B หรือ C) จะไม่แนะนำให้ใช้ยา nintedanib

ยา nintedanib สามารถส่งผลให้ระดับเอนไซม์ตับ ได้แก่ aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl-transferase (GGT) สูงขึ้นได้ พบว่าหากค่า AST และ ALT มากกว่า 3 เท่า แต่น้อยกว่า 5 เท่าจากค่าปกติ โดยไม่มีอาการทางคลินิกของตับ อาจพิจารณาหยุดยา nintedanib จนกว่าค่าเอนไซม์ตับจะกลับเข้าสู่ค่าปกติจึงจะพิจารณา

กลับมาใช้ยา nintedanib จากนั้นประเมินว่าจะสามารถกลับมาใช้ขนาดยาปกติ (150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) หรือปรับลดขนาดยา nintedanib ลงเป็น 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และต้องติดตามผลข้างเคียงของยา nintedanib อย่างใกล้ชิด แต่หากค่า AST หรือ ALT หรือ GGT มากกว่า 10 เท่าจากค่าปกติ หรือ total bilirubin มากกว่า 1.5 เท่าจากค่าปกติ รวมทั้งมีอาการทางคลินิกหรืออาการบาดเจ็บที่ตับร่วมด้วย เช่น ภาวะดีซ่าน แนะนำให้หยุดใช้ยา nintedanib ทันทีและไม่กลับมาใช้อีก จากนั้นควรตรวจสอบสาเหตุของระดับเอนไซม์ตับที่สูงขึ้นว่าเกิดจากสาเหตุใด

ขนาดใช้ยา nintedanib สำหรับผู้ที่ภาวะไตบกพร่อง (renal impairment)

ยา nintedanib ขับออกทางไตน้อย ยา nintedanib ขับออกทางปัสสาวะเพียงร้อยละ 1 ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางไตเพียงเล็กน้อยจนถึงปานกลาง (mild and moderate) ไม่ต้องปรับขนาดยา nintedanib แต่ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางไตรุนแรง (severe) ไม่พบรายงานการศึกษาของยา nintedanib ที่แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา nintedanib ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ข้อบ่งใช้ยา nintedanib^{4,15}

ยา nintedanib เป็น tyrosine kinase inhibitor ที่องค์การอาหารและยา (FDA) ของทั้งประเทศสหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป ประเทศญี่ปุ่น รวมทั้งประเทศไทย อนุมัติสนับสนุนการนำยา nintedanib มาใช้ในการรักษาโรค IPF

เกณฑ์การพิจารณาให้ยา nintedanib ในผู้ป่วย IPF พิจารณาตามความรุนแรงของโรค¹ ได้แก่

1. ความรุนแรงของโรค พิจารณาจากผลการทดสอบสมรรถภาพปอด

1.1 ค่า forced vital capacity (FVC)

อยู่ระหว่าง 50 - 80% predicted

1.2 ค่า FVC > 80% predicted แต่ในช่วงการติดตามการรักษาอย่างน้อย 6 เดือน พบค่า FVC ลดลงจากเดิม $\geq 10\%$ หรือค่า diffusing capacity of lungs for carbon (DLCO) ลดลงจากเดิม $\geq 15\%$

2. ผู้ที่เคยสูบบุหรี่ ต้องหยุดสูบบุหรี่แล้วอย่างน้อย 6 เดือน

ข้อห้ามใช้ยา nintedanib^{1,14}

1. ห้ามใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ต่อยา nintedanib

2. ห้ามใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วยที่แพ้ถั่วลิสงหรือถั่วเหลือง

3. ห้ามใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับตับ (hepatic impairment)

3.1 มีค่า liver enzyme (AST, ALT, หรือ GGT) หรือ total bilirubin > 1.5 เท่า ของค่า upper normal limit

3.2 มีโรคตับแข็ง Child Pugh B หรือ C

4. ห้ามใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับไตรุนแรง (severe renal impairment) หรือมีค่า creatinine clearance < 30 mL/min

5. ห้ามใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ ได้แก่ myocardial infarction ภายในระยะเวลา 6 เดือน หรือมีอาการของ unstable angina ภายในระยะเวลา 1 เดือน

6. สตรีตั้งครรภ์ พบว่าดัชนีความปลอดภัยการใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์อยู่ในระดับ D (pregnancy category D) จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา nintedanib ในสตรีตั้งครรภ์ เนื่องจากอาจเกิดอันตรายกับทารกในครรภ์ได้ (teratogenic และ embryofetocidal) ดังนั้นก่อนการใช้ยา nintedanib ต้องแนะนำให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์

ระหว่างใช้ยาด้วย หากต้องการตั้งครุฑแนะนำให้หยุดยา nintedanib อย่างน้อย 3 เดือนก่อนการวางแผนตั้งครุฑ

7. มารดาที่ให้นมบุตร ไม่แนะนำให้ใช้ยา nintedanib เนื่องจากยา nintedanib สามารถขับออกได้ทางน้ำนม

วิธีการและคำแนะนำการใช้ยา nintedanib¹⁴⁻¹⁵

ยา nintedanib เป็นแคปซูลชนิดนิ่ม (soft capsule) ใช้สำหรับรับประทาน แคปซูลมีรสขม ไม่แนะนำให้เคี้ยวหรือบดแคปซูล

หากลิ้มรับประทานยา nintedanib แนะนำให้รับประทานยาในมือถัดไปตามขนาดยาที่แนะนำ ไม่ควรเพิ่มขนาดยาให้กับผู้ป่วยที่ลิ้มรับประทานยา

การตรวจติดตามผู้ป่วยหลังการให้ยา nintedanib¹

1. ตรวจวัดค่า liver enzyme (AST, ALT, หรือ GGT) และ total bilirubin ทุก 1 เดือน นาน 3 เดือน หลังจากนั้นติดตามทุก 3 เดือน นาน 1 ปี

2. ทดสอบสมรรถภาพปอดทุก 6 เดือน ได้แก่

2.1 การทำ spirometry และ/หรือ DLCO

2.2 การทำ 6-minute walk test

เกณฑ์การพิจารณาหยุดการรักษาด้วยยา nintedanib¹

1. มีอาการข้างเคียงจากยา nintedanib รุนแรง หรือไม่สามารถทนอาการข้างเคียงจากยาได้

2. โรครุนแรงมากขึ้นหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (พิจารณาจากข้อต่อไปอย่างน้อย 1 ข้อ)

2.1 ค่า % predicted ของ FVC ลดลง $\geq$ 10% ในช่วงการติดตามการรักษาอย่างน้อย 6 เดือน

2.2 ค่า % predicted ของ DLCO ลดลง $\geq$ 15% ในช่วงการติดตามการรักษาอย่างน้อย 6 เดือน

ปฏิกิริยาระหว่างยา⁵

ปฏิกิริยาระหว่างยาที่ยา nintedanib เป็น object drug

ยา nintedanib เป็นสารตั้งต้น (substrate) ของ P-glycoprotein (P-gp) ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอื่นๆ กับยา nintedanib แต่ในส่วนกระบวนการของ cytochrome P (CYP pathways) พบว่ายา nintedanib เกี่ยวข้องกับ CYP pathways เล็กน้อย โดยผ่านทาง CYP3A4

การได้รับยา nintedanib ร่วมกับยาที่เป็นตัวยับยั้ง P-gp และ CYP3A4 อย่างแรงเช่น ketoconazole, erythromycin หรือ cyclosporine จะสามารถเพิ่มปริมาณยา nintedanib ได้ถึง 1.83 เท่าของค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด (C_{max}) จึงต้องเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยา nintedanib แต่หากได้รับร่วมกับยาที่เป็นตัวกระตุ้น P-gp และ CYP3A4 อย่างแรงเช่น rifampicin, carbamazepine, phenytoin และ St. John's Wort จะสามารถลดระดับยา nintedanib เหลือร้อยละ 60.3 ของค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดเมื่อเทียบกับการให้ยา nintedanib เพียงอย่างเดียว

ในสภาวะ pH ที่เป็นกรด (ค่า pH น้อยกว่า 3) พบว่ายา nintedanib มีค่าการละลายที่ดีแต่จากการศึกษาการใช้ยา nintedanib ร่วมกับยาลดกรด เช่น proton pump inhibitors หรือ histamine H2 antagonists ไม่ได้มีผลต่อระดับยา nintedanib

ยา pirfenidone เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรค IPF เช่นเดียวกับยา nintedanib หากนำมาใช้ร่วมกันพบว่าจะทำให้ระดับยา nintedanib ลดลงเหลือร้อยละ 59.2 ของค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด (C_{max}) แต่ในการศึกษาพบว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา nintedanib ดังนั้นสามารถให้ยา nintedanib ร่วมกับ

ยา pirfenidone ในการรักษาโรค IPF ได้

ปฏิกิริยาระหว่างยาที่ยา nintedanib เป็น precipitant drug

ยา nintedanib เพิ่มความเสี่ยงของการมีเลือดออกได้ เนื่องจากยา nintedanib เป็น VEGFR inhibitor จึงเพิ่มผลของยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulation) หากได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วม ต้องติดตามภาวะเลือดออกอย่างใกล้ชิดและหากมีความจำเป็นต้องใช้ร่วมกันอาจต้องปรับลดขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือด

การศึกษาทางคลินิก^{4,8-9}

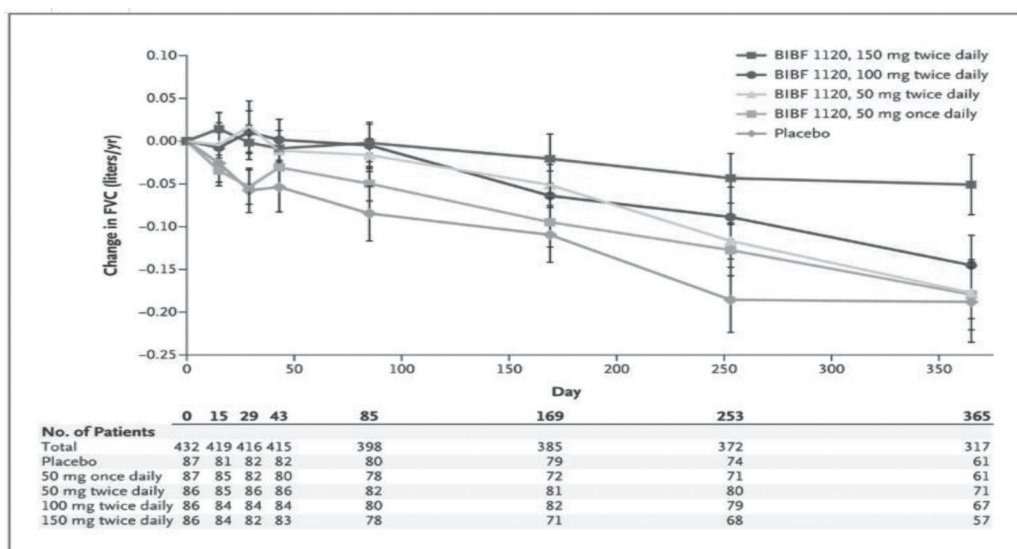
การศึกษาทางคลินิกที่สนับสนุนการใช้ยา nintedanib ในโรค IPF มี 3 การศึกษาหลัก รายละเอียดดังต่อไปนี้

การศึกษา TOMORROW^{2,5,9}

TOMORROW trial เป็นการศึกษา phase II เพื่อหาขนาดยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา nintedanib มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 432 ราย (ค่า

เฉลี่ยอายุอยู่ที่ 65 ปี) การศึกษานี้เป็นแบบสุ่ม (randomized) และมีกลุ่มควบคุมที่ใช้ยาหลอก เป็นการศึกษาระยะเวลารักษา (blinded treatment period) ระยะเวลาในการศึกษา 52 สัปดาห์ ทำการศึกษาขนาดยา nintedanib 4 ขนาด คือ 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง, 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง, 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง, และ 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับยาหลอกที่ใช้ในการรักษาโรค IPF

จากการศึกษานี้พบว่า ผู้ที่ได้รับยา nintedanib ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งและขนาด 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ทำให้เกิดการลดลงของค่า forced vital capacity (FVC) และลดการกำเริบเฉียบพลันของโรคได้อย่างมีนัยสำคัญในขณะที่ยาขนาดอื่นๆ ให้ผลลด FVC ไม่ต่างกับยาหลอก (รูปที่ 3) อีกทั้งยังเพิ่มคุณภาพชีวิตโดยพบว่าการใช้ยา nintedanib 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง มีอัตราการลดลงของค่า FVC คือ 0.06 ลิตรต่อปี (95% CI -0.14 ถึง 0.02) เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่ลดเพียงแค่ 0.19 ลิตรต่อปี (95% CI -0.26 ถึง -0.12) ความแตกต่างโดยประมาณ คือ



รูปที่ 3 แผนภาพแสดงการลดลงของค่า forced vital capacity (FVC) โดยรวมทั้งการศึกษา²

0.131 ลิตรต่อปี (95% CI 0.027 ถึง 0.235) มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ (p -value = 0.0136) ส่วนคุณภาพชีวิตใช้แบบประเมิน St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) มาประเมิน (ประเมินจากระดับ 0 ถึง 100 โดยคะแนนต่ำกว่าบ่งชี้คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น) พบว่า ผู้ที่ได้รับยา nintedanib มีโอกาสเกิดการกำเริบของโรคเฉียบพลันน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 84 (RR = 0.16; 95% CI 0.04 ถึง 0.71; p -value = 0.0054) มีค่าคะแนน SGRQ เท่ากับ -0.66 แสดงว่ามีสุขภาพที่มั่นคงมีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่กลุ่มยาหลอก คะแนน SGRQ เท่ากับ 5.46 ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยโดยประมาณ คือ -6.12 (95% CI -10.57 ถึง -1.67; p -value = 0.0071)

ในการศึกษานี้ได้ศึกษาความปลอดภัยของยา nintedanib พบว่าอาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องเสีย (โดยพบอุบัติการณ์ของอาการนี้มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งนำไปสู่การหยุดการใช้ยา nintedanib ในกลุ่มที่ได้รับยา nintedanib 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) นอกจากนี้ยังพบระดับ เอนไซม์ในตับเพิ่มมากขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา nintedanib

การศึกษา INPULSIS^{3,5,10-12,16}

INPULSIS trials เป็นการศึกษาที่ต่อเนื่องจาก TOMORROW trial โดยผลจากการศึกษาครั้งนั้น ทำให้เกิดการออกแบบ INPULSIS trials ขึ้น โดย INPULSIS trials (ทั้ง INPULSIS-1 และ INPULSIS-2) เป็นการศึกษา phase III โดยใช้การศึกษาแบบสุ่มแบบอำพรางสองฝ่ายและมีกลุ่มควบคุม (two randomized, double-blind, placebo-controlled) ระยะเวลาในการศึกษา 52 สัปดาห์ จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,061 ราย จาก 24 ประเทศทั่วโลก สุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาให้ได้รับยา nintedanib และ ยาหลอก ในอัตราส่วน 3:2

INPULSIS trials ศึกษาเพื่อประเมินบทบาทของ

ยา nintedanib เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยการศึกษานี้จะใช้ขนาดยา nintedanib คือ 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ขนาดยาที่ได้จาก TOMORROW trial) เทียบกับยาหลอกในการรักษาโรค IPF ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค IPF ภายใน 5 ปี โดยจุดประสงค์หลักของการศึกษานี้ คือ เพื่อศึกษาสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมดของผู้ป่วยโรค IPF ผลการศึกษาพบว่ามีความสอดคล้องกับข้อมูลจาก TOMORROW trial กล่าวคือ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างยา nintedanib กับยาหลอกของการลดลงของค่า FVC อย่างมีนัยสำคัญโดยยามีผลลดค่า FVC ถึง 113.9 มิลลิลิตรต่อปีใน INPULSIS-1 (95% CI 69.2 ถึง 158.5) และ 83.3 มิลลิลิตรต่อปีใน INPULSIS-2 (95% CI 37.6 ถึง 129.0) การลดลงของค่า FVC บ่งบอกว่ายา nintedanib ช่วยในการชะลอการลุกลามของโรคอย่างมีนัยสำคัญทั้ง INPULSIS-1 และ 2 (p -value <0.0001) จากการวิเคราะห์การศึกษา INPULSIS-1 และ 2 พบว่าประสิทธิภาพของยา nintedanib สามารถชะลอการลุกลามของโรคโดยไม่ขึ้นอยู่กับภาวะถุงลมโป่งพองที่พื้นฐานอีกทั้งสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยา nintedanib โดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยา nintedanib เกิดเพียงร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก (HR = 0.70; 95% CI 0.43 ถึง 1.12; p = 0.1399) แสดงว่า nintedanib สามารถลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวมลง

จากทั้งสามการศึกษาที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา nintedanib และผลข้างเคียงของยา โดยทั้งสามการศึกษาสันใจวัดผลลัพธ์หลักจากค่า FVC สรุปได้ดังตารางที่ 1

อาการไม่พึงประสงค์^{1,4}

มีรายงานข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ อาการที่พบได้บ่อยที่สุด คือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาของยา nintedanib^{2,10}

	TOMORROW trial		INPULSIS-1 trial		INPULSIS-2 trial	
	Nintedanib (n=85)	Placebo (n=85)	Nintedanib (n=309)	Placebo (n=204)	Nintedanib (n=329)	Placebo (n=219)
ประชากร						
ช่วงอายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย)	65.4 (7.8)	64.8 (8.6)	66.9 (8.4)	66.9 (8.2)	66.4 (7.9)	67.1 (7.5)
เพศชาย (ร้อยละ)	76.5	74.1	81.2	79.9	77.8	78.1
สูบบุหรี่	70.6	67.1	77	75	68.7	67.6
สมรรถภาพปอด						
การเปลี่ยนแปลง FVC (ลิตร), (ค่าเฉลี่ย)	- 0.06 (0.37)	- 0.23 (0.37)	-0.0095 (0.22)	- 0.205 (0.22)	- 0.0095 (0.23)	- 0.205 (0.23)
p value	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
การเปลี่ยนแปลง FVC (% predicted), (ค่าเฉลี่ย)	- 1.04 (9.1)	- 6.0 (9.4)	- 2.8 (6.2)	- 6.0 (6.2)	- 3.1 (6.99)	- 6.2 (6.99)
p value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ผลข้างเคียง						
ผลข้างเคียงอื่นๆ (ร้อยละ)	94.1	90.6	96.4	88.7	94.5	90.4
ท้องเสีย (ร้อยละ)	55.3	15.3	61.5	18.6	63.2	18.3
อาการลุกลามของโรค IPF (ร้อยละ)	4.7	12.9	10	10.3	10	18.3
อาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง (severe adverse event) (ร้อยละ)	22.4	23.5	26.2	18.1	28.3	28.3
อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (serious adverse event) (ร้อยละ)	27.1	30.6	31.1	27	29.8	32.9
อาการไม่พึงประสงค์ที่ถึงแก่ชีวิต (Fatal adverse event) (ร้อยละ)	1.2	14.1	3.9	4.9	7.6	9.6

FVC = forced vital capacity

ท้องเสีย (ร้อยละ 55-63), คลื่นไส้ (ร้อยละ 24-26), เบื่ออาหาร (ร้อยละ 8-13) น้ำหนักลด (ร้อยละ 10) และ จุกแน่นท้อง (ร้อยละ 12) เป็นต้น อาจพบการเพิ่มขึ้นของ liver enzyme ได้ประมาณร้อยละ 5 - 14 แต่ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง และความดันโลหิตสูง

ข้อแนะนำการใช้^{3,14}

ผู้สูบบุหรี่

พบว่า การสูบบุหรี่สัมพันธ์กับการลดประสิทธิภาพการทำงานของยา nintedanib ซึ่งอาจเปลี่ยนประสิทธิภาพของยา nintedanib ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา nintedanib ควรหยุดสูบบุหรี่ก่อนเริ่มการรักษา และแนะนำ

ให้หลีกเลี่ยงการสูบบุหรี่ในระหว่างการรักษาด้วยยา nintedanib

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง

มีรายงานการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง (arterial thromboembolic events) ดังนั้นหากต้องการใช้ยา nintedanib ต้องระวังในการใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจที่สูงขึ้น เนื่องจากมีรายงานการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) ได้และยา nintedanib สามารถเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (risk of bleeding) ประมาณร้อยละ 10 จากกลไกการยับยั้ง VEGFR เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

บทสรุป

โรคปอดเป็นพังผืดไม่ทราบสาเหตุ (IPF) ยังเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาด ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย 2.5 - 3.5 ปี หลังการวินิจฉัย ปัจจุบันมีการนำยา nintedanib มาใช้ในการรักษาโดยพบว่ายาสามารถลดการทำงานของปอด (FVC) ลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวม และเพิ่มคุณภาพชีวิตได้จึงได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาในหลายประเทศ ให้ใช้ในการรักษาโรค IPF ขนาดยาที่แนะนำในการรักษา คือ 150

มิลลิกรัม ห่างกันประมาณ 12 ชั่วโมง แนะนำให้รับประทานยาหลังหรือพร้อมมื้ออาหาร ยา nintedanib ค่อนข้างปลอดภัยในการใช้กับผู้ป่วยโรค IPF แม้จะต้องติดตามอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย แต่อาการเหล่านี้สามารถแก้ไขได้โดยการลดขนาดยาหรือหยุดยาชั่วคราว และการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางตับรุนแรง และไม่แนะนำให้ใช้ยา nintedanib ในเด็ก สตรีมีครรภ์และมารดาที่ให้นมบุตร

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. กลุ่มโรคปอดอินเตอร์สติเชียลและโรคปอดจากการทำงานและสิ่งแวดล้อม (ILD assembly). [cited 2018 Nov 25]. Available from: https://ildst.files.wordpress.com/2017/12/know-ipf_nurse-ipf-registry-dec-2017.pdf
2. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1079–87.
3. Fala L. Ofev (Nintedanib): First tyrosine kinase inhibitor approved for the treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8:101-4.
4. Mazzei M, Richeldi L, Collard H. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2015;9:121-9.
5. Center for drug evaluation and research. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review. [cited 2018 Nov 17]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000ClinPharmR.pdf
6. Center for drug evaluation and research. Pharmacology review(s). [cited 2018 Nov 17]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/019651s005pharmtoxpages_1_25.pdf
7. Center for drug evaluation and research. Summary review. [cited 2018 Nov 17]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/200603Orig1s000SumR.pdf
8. Hunninghake G. A New Hope for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2142-3.
9. Thorax. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. [cited 2018 Dec 19]. Available from: <http://thorax.bmj.com/>
10. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071–82.
11. Richeldi L, Cottin V, Flaherty K, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, et al. Design of the INPULSIS trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2014;108:1023-30.
12. Suissa S, Ernst P. The INPULSIS trials of idiopathic pulmonary fibrosis treatment: explaining further discrepancies on exacerbations. *Eur Respir J*. 2016; 47:344-5.
13. Center for drug evaluation and research. Medical review(s). [cited 2018 Nov 17]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000MedR.pdf
14. Center for drug evaluation and research. Labeling. [cited 2018 Nov 17]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205832s000lbl.pdf
15. Summary of product characteristics. Ofev, INN- Nintedanib. [cited 2019 Jan 10]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832s000MedR.pdf

www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_en.pdf

16. Jose Antonio Rodriguez-Porta. Efficacy and safety of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drugs R D*. 2018;18:19–25.